

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

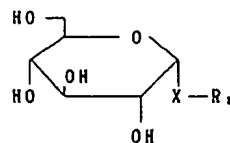
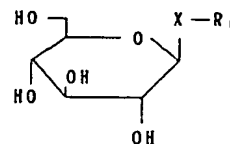
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION PREPARATION

(11) 63-218631 (A) (43) 12.9.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-52450 (22) 6.3.1987
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD (72) SHOZO MURANISHI(2)
 (51) Int. Cl. A61K47/00

PURPOSE: To obtain a percutaneous preparation whose active ingredients are effectively absorbed through the skin with high safety to living bodies without irritation, by containing D-(thio)-glucoside and the active ingredients.

CONSTITUTION: The objective preparation is composed of compounds of formula I (X is O, S; R₁ is 4~20C hydrocarbon group, 4~20C hydrocarbon residue having polyoxyalkylene group) and/or formula II (R₂=R₁) and the active ingredients (e.g., anti-inflammatory analgesic, hormone preparation, antiseptic, bactericidal, antihistaminic). The content of compound of formula I and II is 0.1~30wt.% based on the preparation. When the preparation is closely applied to the skin surface, the active ingredients are readily absorbed through the skin. Although the precise mechanism is still ambiguous, the accelerator acts on the cell membranes to lower their barrier properties. The use of the preparation according to the present invention enables percutaneous absorption with reduced fluctuation between individual bodies.



(54) PRODUCTION OF BIODEGRADABLE COPOLY(GLYCOLIC/L-LACTIC ACID) COMPLEX WHICH CAN GRADUALLY RELEASE HORMONS

(11) 63-218632 (A) (43) 12.9.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-51777 (22) 6.3.1987
 (71) JAPAN ATOM ENERGY RES INST(1) (72) MASAHARU ASANO(8)
 (51) Int. Cl. A61K47/00, A61K9/00, A61K37/24

PURPOSE: To obtain a biodegradable and gradually releasing complex, by combining a hormone preparation with a low-molecular-weight poly(glycolic acid/L-lactic acid).

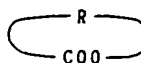
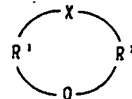
CONSTITUTION: A hormone is melted or dispersed in a glycolic acid-L-lactic acid copolymer of 200~5,000mol.wt. containing 30~70% of L-lactic acid and they are thoroughly mixed. Then, for example, a teflon tube is filled with the copolymer, heated from room temperature to 150°C at from the normal pressure to 1,000kg/cm² to soften or melt the mixture and sterilized by irradiation with active rays from ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs to obtain a hormone-containing biodegradable high-molecular-weight complex which can be charged in disposal type injection syringes. The copolymer is produced in a dehydrative condensation system in the presence of no catalyst.

(54) PURIFICATION OF ORGANIC COMPOUNDS USING CLATHRATE

(11) 63-218633 (A) (43) 12.9.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-53475 (22) 9.3.1987
 (71) NITTO ELECTRIC IND CO LTD (72) KIICHI TAKEMOTO(3)
 (51) Int. Cl. C07B63/02, C07C17/38, C07C19/02, C07C29/88, C07C31/04, C07C31/08, C07C31/12, C07C41/46, C07C43/20, C07C45/78, C07C45/79, C07C47/54, C07C49/78, C07C51/487, C07C53/02, C07C53/08, C07C67/48, C07C76/06, C07C85/26, C07C120/00, C07C121/16, C07C121/46, C07C121/52//C07J9/00

PURPOSE: To enable isolation of an organic compound of high purity in high efficiency, by clathrating the organic compound with a cholic acid or its derivative without complicated and expensive operations, e.g., rectification or column chromatography.

CONSTITUTION: An organic compound selected from formulas: R³-Y, R⁴-O-R⁵, R⁶-COOH, R⁷-COOR⁸, R⁹-CO-R¹⁰, R¹¹R¹²R¹³N, R¹⁴-Z or compendious of formulas I and II [R³~R¹⁴ are alkyls (R³ and R⁸~R¹⁴ have 1~5 carbon atoms and R¹⁴ may be substituted with halogens; R⁴ and R⁵ bear 1 carbon atom or 3 to 8 carbon atoms; R¹⁰ has 2~8 carbon atoms), cycloalkyl, aryl (R³ and R¹¹~R¹⁴ have 6~8 carbon atoms), further R⁷~R⁹, R¹¹, R¹² are H; Y is OH, CN, NO₂; Z is halogen; R¹, R² are ethylene; X is O, C-C bond; R is 2~8C alkylene] is clathrated with cholic acid or its derivative and made hard soluble in an organic solvent such as acetone. Thus, the organic compound is easily and effectively purified.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-218631

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00

識別記号

3 2 6

庁内整理番号

E-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)9月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 昭62-52450

⑰ 出 願 昭62(1987)3月6日

特許法第30条第1項適用 昭和62年2月1日 社団法人日本薬学会発行の「ファルマシア」に掲載

⑱ 発 明 者 村 西 昌 三 京都府京都市上京区烏丸通一条上西観三橋町562番地

⑲ 発 明 者 東 正 人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号

⑳ 発 明 者 岩 川 正 治 大阪府高槻市弥生が丘町38番10号

㉑ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

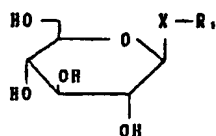
明 細 書

1. 発明の名称

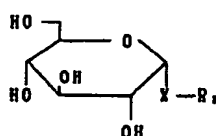
経皮吸収製剤

2. 特許請求の範囲

1. 次式(I)および/または(II)で示されるD-(チオ)-グルコシドおよび薬物を含有する経皮吸収製剤:



(I)



(II)

ここで、XはOまたはS; R₁およびR₂はそれぞれ独立してC₁~C₁₀の飽和または不飽和炭化水素残基、またはC₁~C₁₀でありポリオキシアルキレン基を有する飽和または不飽和炭化水素残基である。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、含有される薬物を効果的に吸収させる経皮吸収製剤に関する。

(従来の技術)

全身もしくは局部での薬効を得るために、経皮(経粘膜を含む)投与形製剤を用い、薬物(生理活性物質)を皮膚(粘膜を含む)を介して吸収させることが行われている。この経皮投与法は、従来の経口投与法に比べて利点が多い。例えば、薬物を経口投与すると、腸で吸収された薬物は肝臓へ循環して代謝を受けるため、その薬効を発揮する前にかかなりの量が分解されてしまう。これに対して、経皮投与法では、吸収された薬物は体内の初回循環時に肝臓を通過しない。そのため、肝臓での代謝により薬効が大幅に減じるということがない。非ステロイド系抗炎症剤を経口投与すると胃腸障害を生じやすいが、経皮投与ではこのような胃腸障害が生じにくい。薬物の吸収性をコントロールすれば、薬物が短時間に大量に吸収される

ために起こる副作用を軽減することが可能となる。長時間にわたり一定の血中濃度を維持できれば薬物の投与回数を減らすこともできる。

しかし、経皮吸収製剤を用いて薬物を投与しても、該薬物が皮膚を透過しにくく生体利用率（バイオアベイラビリティ）が低い場合が多い。これに対して、経皮吸収製剤の剤形の改良、薬物を含有する基剤の改良、経皮吸収促進剤の添加などの研究が行われている。これらのうち、剤形の改良および基剤の改良という手段により、含有される薬物の種類によってはある程度の効果が得られるが画期的な吸収作用の向上は期待できない。そのため、もっぱら経皮吸収促進剤を含有し薬物の経皮吸収性を高くした製剤の研究が進められている。

薬物の経皮吸収にあたっては、皮膚表面に存在する角質層が体内へ異物が侵入するのを防ぐバリアー機能を有するため、該薬物が皮膚を通して吸収されないのがその主な原因と考えられる。そのため、角質層のバリアー機能を弱めて充分な量の薬物を吸収させるべく吸収促進剤を含有させた製

剤が製造されている。このような製剤に含有される経皮吸収促進剤のうち、例えば、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシドは角質を溶解することが知られているが、これらを添加しても薬物の経皮吸収性は必ずしも良好ではない。プロピレングリコール、グリセリン、ピロリドンカルボン酸ソーダなどは角質層に水分を保持させ得るが、薬物吸収促進効果がほとんど認められない。上記化合物の他、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピルなどの有機酸エステル類；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノラウレートなどの界面活性剤；チオグリセロール、尿素誘導体またはピロリドン型化合物とハロゲン化炭化水素などとの混合物（特開昭60-13720号公報）；チオグリコール酸カルシウム（特開昭60-11431号公報）；1-置換アザシクロアルカン-2-オン（特公昭60-37092号公報）なども知られている。しかしこれらの吸収促進剤を用いても皮膚を通しての薬物の吸収量は必ずしも充分であるとはいえず、そのため実用的

な薬理効果が得られない場合が多い。上記促進剤のうちには、悪臭の原因となったり化合物自体が皮膚を刺激し紅斑やかぶれの原因となることもある。液体の吸収促進剤のうち強力な溶剤としての作用を有するものは、合成樹脂を溶解させる場合もある。そのため接触する製剤容器、衣類、装身具などから刺激物質を溶出し、これが皮膚かぶれの原因となることもある。さらに、吸収促進剤自体が吸収されて毒性を示す場合もある。特に粘膜を介して薬物を吸収させる経粘膜吸収製剤の場合は、皮膚に対する場合よりも刺激性がより強く発現され、長時間の使用が困難であることが多い。毒性の高い化合物も多い。経粘膜吸収製剤に現在用いられている吸収促進剤は、使用しうる薬物が比較的限定されるという欠点もある。このように、薬物を効果的に吸収させて充分な薬理効果を与え、かつ皮膚に対して安全性の高い経皮吸収製剤はいまだ得られていないのが現状である。

（発明が解決しようとする問題点）

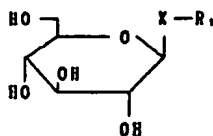
本発明は上記従来の欠点を解決するものであり、

その目的とするところは、含有する薬物を効果的に皮膚（粘膜を含む）を通じて吸収させる製剤を提供することにある。本発明の他の目的は、含有される薬物の経皮吸収性を高め、かつ皮膚に対する刺激性がなく生体に対して安全な吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、基剤の性質を変化させることがなく、しかも、含有される薬物の変性が生じることのない吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤を提供することにある。

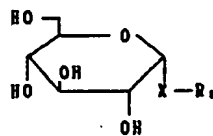
（問題点を解決するための手段）

発明者らは、従来、経皮吸収促進剤として用いられてきた界面活性剤の作用に注目し、その副作用を低減させることを目的に、生化学の分野で用いられる各種ノニオン系界面活性剤、特に膜蛋白質溶解剤のスクリーニングを行った。その結果、特定のタイプのグルコース誘導体が経皮吸収促進剤として有用であることを見出した。それゆえ、本発明の経皮吸収製剤は、次式（Ⅰ）および／または（Ⅱ）で示されるD-（チオ）-グルコシド

および薬物を含有し、そのことにより上記目的が達成される：



(I)



(II)

ここで、XはOまたはS；R₁およびR₂はそれぞれ独立してC₁～C₁₀の飽和または不飽和炭化水素残基、またはC₁～C₁₀でありポリオキシアルキレン基を有する飽和または不飽和の炭化水素残基である。

本発明において、例えば「経皮吸収促進剤」は「経粘膜吸収促進剤」をも包含していう。このように、「経皮」とは、「皮膚を介する」ことのみならず「粘膜（口腔粘膜、眼粘膜、鼻腔粘膜、腔粘膜、直腸粘膜など）を介する」ことをも包含す

る。「皮膚」は、特に注意書きのない限り、「粘膜」を包含する。

本発明に吸収促進剤として用いられる上記化合物としては、n-ブチル-D-グルコピラノシド、n-オクチル-α-D-グルコピラノシド、n-オクチル-β-D-グルコピラノシド、n-オクチル-β-D-チオグルコピラノシドなどが挙げられる。

上記吸収促進剤は製剤中に0.1～30重量%の割合で含有される。この割合は、軟膏剤、クリーム剤、液剤、坐剤などでは製剤全体に対する含有量を示し、テープ剤やパップ剤などの貼付剤では、薬物含有層に対する含有量を示す。後述の薬物含有量についても同様である。吸収促進剤の量が過少であると薬物の吸収促進効果が得られない。過剰であっても薬物の吸収性はそれ以上向上しないばかりか、基剤との相溶性が悪化する場合もある。

使用される薬物（生理活性物質）は経皮投与により生体膜を透過しうるものであればよく、特に

限定されない。皮膚および粘膜のうち、皮膚を介して投与される薬物としては、消炎鎮痛剤、ホルモン剤、消毒殺菌剤、抗ヒスタミン剤、抗真菌剤、ビタミン剤、収斂剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、催眠・鎮静剤、向精神・抗てんかん剤、抗パーキンソン病剤、強心剤、抗不整脈剤、抗狭心症剤、抗高血圧剤、鎮痒剤、引赤発赤剤、皮膚軟化剤、発汗防止・防臭剤、頭髪用剤などが挙げられる。

上記薬物のうち消炎鎮痛剤としては、アミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、サリチル酸メチル、グアイアズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、ベンダザック、インドメサシン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、ブフェキサマック、デキストラン、塩酸ナトリウム、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、アラントイン、アロエ末、イクタモール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、β-

グリチルレチン酸、ステアリン酸グリチルレチニル、グリチルレチン酸ステアリル、ヒノキチオールなどがある。

ホルモン剤としては、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、甘草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、甘草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、アムシノニド、ハルシノニド、甘草酸酢酸プレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンなどの副腎皮質ホルモン；エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベステール、ヘキセストロール、プロスタグランジン類などのその他のホルモン剤がある。

消毒殺菌剤としては、フェノール、レゾルシン、サリチル酸、ヘキサクロロフェン、マーキエクロローム、チメロサル、アクリノール、ヨウ素、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ペニシリンV、ベンザペニシリンG、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシン、バシトラシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、カナマイシン、クロロマイセチン、ポリミキシシンB、ニトロフラゾン、過マンガン酸カリウム、ホウ酸、ホウ砂、安息香酸、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、イソプロピルメチルフェノール、クレゾール、クロルキシレノール、チモール、パラクロルフェノール、感光素101号、感光素201号、クロラミンT、チアント

ール、塩化リゾチーム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、3-トリフルオルメチル-4,4'-ジクロロカルバニリド、ヘキサクロロフェンなどがある。

抗ヒスタミン剤としては、塩酸イソチベンジル、ジフェニルイミダゾール、硫酸クレミゾール、ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなどが；抗真菌剤としては、クリサロビン、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、ペンタクロルフェノール、酢酸フェニル水銀、チメロサル、トリコマイシン、トルナフテート、フェニルロードウンデシノエート、クロトリマゾール、ハロプロジン、バリオチン、ピロールニトリン、シッカニン、ナイスチン、エキサラミド、シクロピロクス・オラミン、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾールなどがある。

ビタミン剤としては、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、デヒドロレチノ

ール、エルゴカルシフェロール、 α - α -トコフェロール、酢酸 α - α -トコフェロール、コハク酸 α - α -トコフェロールカルシウム、ユビキノン、フィトナジオン、メナキノン、メナジオン、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンリン酸塩、リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、リボフラビン酪酸エステル、塩酸ピリドキシン、5'-リン酸ピリドキサル、ジカプリル酸ピリドキシン、ジパルミチン酸ピリドキシン、トリパルミチン酸ピリドキシン、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン、メチルコバラミン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、パントテニルアルコール、ジカルボエトキシパントテン酸エチルエステル・プロピレングリコール液、アセチルパントテニルエチルエーテル、パントテニルエチルエーテル、ピオチン、葉酸、コリン、イノシトール、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸ア

スコルビル、ジパルミチン酸アスコルビルなどがある。

吸収剤としては、酸化亜鉛、カラミン、硫酸アルミニウム、酢酸鉛、次硝酸ビスマス、次投食子酸ビスマス、タンニン酸、塩化酸化ジルコニウム、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、アルミニウムヒドロキシクロライド、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、カラミン、塩化性臭化アルミニウム、アルミニウムフェノルスルホン酸、アルミニウムナフタリンスルホン酸、硫酸アルミニウムカリウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛などがある。

紫外線吸収剤としては、ウロカニン酸、4-メトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラアミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンなどが；金属イオン封鎖剤としては、エドト酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メ

タリン酸ナトリウム、グルコン酸などがある。催眠・鎮静剤としては、バルビタール、チオペンタール、抱水クロラール、臭化カリウムなどが；向精神・抗てんかん剤としては、クロルプロマジン、レセルピン、クロルジアゼポキシドなどが；抗パーキンソン病剤としては、クロルゾキサゾン、レボドパなどが；強心剤としては、ジギトキシン、ジゴキシンなどが；抗不整脈剤としては、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノール、塩酸リドカイン、塩酸インデノロールなどが；抗狭心剤としては、ジビリダモール、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなどが；抗高血圧剤としては、レセルピン、硫酸グアネチジンなどが；鎮痒剤としては、イクタモール、モクタール、カンフル、チモール、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、N-エチル- α -クロトノトルイジンなどが；引赤発熱剤としては、カンタリス、トウガラシチンキ、イクタモール、チレピン油、次没食子酸ビスマスなどが；皮膚軟化剤としては、精製硫黄、沈降硫黄、サリ

チル酸、尿素などが；発汗防止・防臭剤としては、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、フェノールスルホン酸アルミニウム、過ホウ酸ナトリウムなどが；頭髪用剤としては、二硫化セレン、臭化アルキルイソキノリニウム、ジシクビリチオン、ビフェナミン、チアントール、カンタリスチンキ、ジョウキョウチンキ、トウガラシチンキ、臭素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、塩化ピロカルピン、ビタミンA油などがある。

粘膜を介して投与される薬物としては、抗炎症剤、催眠鎮静剤、神経用剤、抗生物質、抗悪性腫瘍剤、抗ヒスタミン剤、サルファ剤、強心剤、抗不整脈剤、抗狭心症剤、抗高血圧剤、多糖類生理活性物質、ペプチド型抗腫瘍性物質、酵素剤、ペプチドホルモン、ペプチドホルモン放出・抑制因子、ポリスクレオチドなどが挙げられる。

上記薬物のうち抗炎症剤としては、アセチルサルチル酸、アセトアミノフェン、アミノピリン、インドメサシン、メブタチノール、イブプロフェ

ン、ペンタゾシン、ナプロキセン、サリチル酸ナトリウム、オキシフェンブタゾン、塩酸チノリジン、フェブラゾン、フルフェナム酸、メフェナム酸、ブレドニゾン、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、アセトアニリドなどがある。催眠鎮静剤としては、フェノバルビタール、抱水クロラール、ジアゼパムなどが；神経用剤としては、L-DOPA、メピバカイン、クロルプロマジン、レセルピン、クロルジアゼポキシド、クロルゾキサゾンなどがある。

抗生物質としては、ペニシリン、セファロスポリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、セファトリジン、フィリピン、アンフォテリシンB、グラミシジンA、バチトラシンAなどが；抗悪性腫瘍剤としては、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、ブスルファン、アクリノマイシン、スルフィゾキサゾール、スルファニルアミド、ニトロフラントイン、バラアミノサリチル酸などがある。抗ヒスタミン剤としては、トリペレナミ

ン、インサイベンジル、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジンなどが；サルファ剤としては、スルファモノメトキシ、スルファメタゾールなどが、強心剤としては、ジギトキシン、ジゴキシンなどが、抗不整脈剤としては、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノールなどが；抗狭心症剤としては、ジビリダモール、亜硝酸アミルなどが；抗高血圧剤としては、レセルピン、硫酸グアネチジンなどがある。

多糖類生理活性物質としては、ヘパリン、デキストラン硫酸、ペントサン硫酸（ヘパリノイド）、コンドロイチン硫酸およびその塩などが；ペプチド型抗腫瘍性物質としては、グルコアミラーゼインヒビター、プレオマイシン、ネオカルチノスタン、L-アスバラギナーゼなどが；酵素剤としては、トリプシン、キモトリプシン、プロメライン、パバイン、プロテナーゼ、パーオキシダーゼ、ナガーゼ、プロクターゼ、セラチオペプチダーゼ、セアブローゼ、リゾチーム、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、プラスミン、ウロキナー

ぜ、チトクロームC、ヒアルロニダーゼ、フィブリノリシン、トロンビン、カリジン、カリクレイン、ブラスミン、グルコースオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、フィチン、デオキシリボヌクレアーゼ、コリンエステラーゼ、プロナーゼ、パンクレアチンなどがある。ペプチドホルモンとしては、カルシトニン、バラトルモン、レラキシン、インスリン、グルカゴン、プロラクチン、アドレノコルチコトロピン(ACTH)、性腺刺激ホルモン、チロトロピン(TSH)、成長ホルモン(HGH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(PSH)、オキシトシン、バゾプレシン、抗利尿ホルモン、コヘリン、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、ガストリン、テトラガストリン、ペンタガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、サブスタンスP、ゴナドトロピン(HCG)、バゾプレシンなどがある。ペプチドホルモン放出・抑制因子としては、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(ACTH-RH)、卵胞刺激ホルモン放出因子(PSH-RH)、成長ホルモン放出因子(GH-RH)、黄体形成

ホルモン放出因子(LH-RH)、プロラクチン放出因子(PR-RH)、プロラクチン抑制因子(PR-IH)、甲状腺刺激ホルモン放出因子(TSH-RH)などがある。ポリヌクレオチドとしては、ポリリボヌクレオチド、ポリイノシン酸とポリシチジル酸の錯体、ポリアデニル酸とポリウリジル酸の錯体、ポリデオキシリボヌクレオチドなどがある。その他、インスリン分泌活性化蛋白質(IAP)、脾臓基性トリプシンインヒビター、アンチバイン塩酸塩、キモスタチンA、エラスタチナール、ペプスタチンA、ポリリシン、ポリオルニチン、ポリエチレンジアミン、ポリビニルアミンなどが挙げられる。これら薬物の配合量は、薬物の種類、製剤の使用目的などにより異なるが、通常、薬物は製剤中に0.01~30重量%の割合で含有される。

本発明製剤の形態には、経皮投与型製剤としては貼付剤(支持体表面に粘着性を有する薬物含有層が形成されたテープ製剤やパッチ剤、支持体表面に比較的粘着性に乏しい薬物含有層が形成されたパップ剤など)、軟膏剤やクリーム製剤、液剤

(懸濁液剤を含む)などが、経粘膜投与型製剤としては点鼻剤、点眼剤、坐剤、液剤などがある。

上記製剤のうち、テープ製剤やパッチ剤の薬物含有層に用いられる基剤としては、アクリル酸エステルを(共)重合成分とする(共)重合体、天然ゴム、合成イソプレンゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレン、スチレン-イソブレン共重合体、ポリビニルエーテル、シリコンゴムなどが用いられる。粘着性を付与するため必要に応じて粘着付与樹脂が利用される。それには、ロジン、ロジン誘導体、ポリチルベン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などがある。さらに必要に応じて薬物含有層中には液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤；充填剤；老化防止剤などが含有される。

パップ剤の薬物含有層を形成する基剤としては、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガムなどの天然ポリマー；セルロース誘導体(例えばメチルセルロース、ヒドロキ

シエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース)、デンプン誘導体(デンプン分解物を含む；例えば、デキストリン、カルボキシメチルデンプン)などの天然ポリマーから誘導されるポリマー；ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーがある。薬物含有層には上記基剤以外に保湿剤としてグリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコールや精製水が含有される。その他、必要に応じて無機充填剤(カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなど)；粘度調整剤；架橋剤；老化防止剤などが含有される。

貼付剤(テープ製剤、パップ剤、パッチ剤など)の支持体としては、貼付剤に通常利用される支持体が用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレングリコール、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポ

リエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは、例えば、単層のシート（フィルム）や二枚以上の積層（ラミネート）体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として利用してもよい。

貼付剤を得るには、例えば、上記基剤に薬物および吸収促進剤、さらに必要に応じて粘着付与剤、可塑剤、保湿剤、充填剤などを加えて混合し、離型紙上に塗布して薬物含有層を形成し、これを支持体表面へ積層・密着させる。離型紙は貼付剤の使用時に剝離される。上記薬物と吸収促進剤とを含有する混合液を直接支持体表面に塗布してもよい。

得られた貼付剤のうち基剤用ポリマーとして非水溶性ポリマー、例えばアクリル系ポリマーを用いたものは、通常、薬物含有層自体が粘着性を有する。これに対して、水溶性ポリマーを用いた場合は、通常、薬物含有層には粘着性がなく、パップ剤の形態の貼付剤となる。

軟膏剤、クリーム製剤の基剤の主成分はミツロ

ウ、油脂、ラノリン、白色ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、ゼレン50W（商品名）、高級脂肪酸、高級アルコール、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどである。その他、必要に応じて脂溶性溶解剤、精製水、水溶性溶解剤、安定化剤、pH調整剤などが用いられる。上記脂溶性溶解剤としては、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどが、水溶性溶解剤としては、アルコール（例えばエタノール）、多価アルコール（例えばグリセリン）などが用いられる。軟膏剤やクリーム製剤を得るには、例えば上記基剤、薬物、経皮吸収促進剤、さらに必要に応じて精製水、水溶性溶解剤、pH調整剤などを加えて均一に混合する。

液剤の場合には、精製水、エタノール、グリコール類、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の混合溶液が用いられる。これら混合溶液に薬物、経皮吸収促進剤、および必要に応じて安定剤などを加えて液剤（懸濁

剤を含む）が調製される。

口腔剤、点鼻剤および点眼剤の基剤としては、水溶性もしくは非水溶性の各種高分子が用いられる。水溶性高分子のうち天然高分子としては、アラビアゴム、トラガントゴム、ローカストビーンゴム、グアーゴム、キサントガンム、エコーゴム、カラヤゴム、寒天、デンプン、カラゲナン、アルギン酸およびその塩（アルギン酸ナトリウムなど）、アルギン酸プロピレングリコール、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチンスターチ、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム、キチン、アルブミン、カゼイン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、グルテンなどがある。半合成高分子としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチル

スターチ、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、アルカリ金属セルロース硫酸塩、セルロースアセテートフタレート、デンプンアクリル酸グラフト重合体、架橋ゼラチン、無水フタル酸変性ゼラチン、コハク酸変性ゼラチンなどがある。合成高分子としては、ポリビニルアルコール；ポリアクリル酸；ポリアクリル酸エステル；ポリビニルピロリドン；ポリビニルメチルエーテル；メチルビニルエステル；ポリアクリル酸およびその塩（ポリアクリル酸ナトリウムなど）；ポリアクリル酸共重合体（カルボキシビニルポリマー；カーボポール）；ビニルピロリドンとアクリル酸エチル、スチレン、酢酸ビニルまたは他の共重合性単量体との水溶性共重合体；ポリビニルアセテートまたは酢酸ビニルと、アクリル酸、メタクリル酸またはクロトン酸との共重合体；ポリビニルスルホン酸；ポリイタコン酸；ポリヒドロキシエチルアクリレート；ポリアクリルアミド；スチレンまたはエチレンとマレイン酸無水物との共重合体；アクリルアミドとアクリル酸との共重合体などがある。

非水溶性高分子としては、酢酸ビニル、天然チクルなどがある。

上記基剤の他に必要に応じて水などの各種溶媒や各種添加剤が含有される。添加剤としては、乳糖、グルコース、蔗糖、結晶性セルロース、サイクロデキストリン、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ビーズワックス、ポリエチレングリコール、ポリリン酸、ステロテックス、ワックス類などがある。口腔剤、点鼻剤および点眼剤は、上記基剤、薬物、吸収促進剤および必要に応じて各種溶媒や添加剤を混合して得られる。

坐剤の基剤としては、カカオ脂、バーム油、ヤシ油、分西ココナツ油などの油脂；ワセリンなどが挙げられる。これら基剤に、薬物、吸収促進剤および必要に応じて添加剤を加えて混合し、次いで成形して坐剤が調製される。

(作用)

本発明の製剤を皮膚表面に密着させると、含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収される。そ

の詳細な機構は不明であるが、その一因として吸収促進剤が皮膚の細胞の細胞膜に作用してそのバリアー性を下げるためと考えられる。そのため、通常、薬物を透過しにくい皮膚表面の角質層をも透過するので含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収されると考えられる。従来の製剤を用いた場合には、皮膚の状態の個体差により含有される薬物の吸収性に大きなバラツキがあったが、本発明の製剤を使用することによりこのような個体差も小さくなる。適用しうる薬物の範囲も極めて広い。

本発明の製剤を用いると必要な薬効を得るのに十分な量の薬物が容易に吸収されるため、従来のように大量の薬物を製剤中に含有させる必要がない。つまり、薬物のバイオアベイラビリティが高く、十分な治療効果が得られる。このような吸収促進効果は従来の吸収促進剤よりもはるかに高い。さらに、本発明に用いる吸収促進剤は皮膚に対する刺激性がなく人体への安全性が高い。含有される薬物を変性させることもない。特に、この吸収

促進剤は、従来、膜蛋白質の溶解剤として用いられていることから理解されるように、蛋白質を失活させることがほとんどない。そのため、例えば蛋白質やポリペプチドでなる薬物を含む製剤に好適に用いられる。

(実施例)

以下に本発明を実施例につき説明する。

実施例 1

(A) テープ製剤の調製：アクリル酸 2 エチルヘキシル 40 モル %、アクリル酸ブチル 50 モル % およびビニルピロリドン 10 モル % からなる共重合体を 25 重量 % の割合で含有する酢酸エチル溶液を調製した。この溶液に共重合体（固形分）100 重量部に対して、薬物としてインドメタシン 8 重量部、経皮吸収促進剤としてラウリル- β -D-グルコピラノシド（経皮吸収促進剤）5 重量部を添加して充分に混合した。これを片面がシリコン処理されたポリエチレンテレフタレート（PET）フィルム（剥離紙）上に乾燥後の厚さが 60 μ m となるように塗布し、70℃のギアオープンで 20 分間乾

燥した。得られた粘着剤層表面に支持体としてポリエチレンフィルムをラミネートし、テープ製剤を得た。上記剥離紙は使用時に剥離除去される。

(B) テープ製剤の性能評価：(A) 項で得られたテープ製剤を用いて *in vitro* 薬物透過性試験および *in vivo* 薬物吸収試験を行った。その結果を表 1 および表 2 に示す。後述の実施例 2 ~ 4 および比較例 1 の結果もあわせて表 1 および表 2 に示す。試験方法は次のとおりである。

in vitro 薬物透過性試験：開口径が 25 mm のフランチ形拡散セルを準備する。フランチ形拡散セルのレセプター部の外壁部には 37℃の温水を循環させてレセプター部の温度を一定に保つ。ヌードマウスの摘出皮膚をセルに装着する。皮膚とレセプター液との間に気泡が入らないように注意してレセプター液（生理食塩水）を滴たす。(A) 項で得られた貼付剤の試験片（直径 20 mm の円形）を貼付し、貼付 24 時間後にレセプター液をサンプリングし、逆相系カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより薬物濃度を

測定し、薬物透過率を算出する。

in vivo 薬物吸収性試験：貼付剤を 60cm²の大きさに裁断し、これを日本白色家兎（雄）の脱毛した背部の皮膚表面に貼付した。経時的に家兎の耳介静脈から採血し、遠心分離を行って血漿を得る。これを逆相系カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにかけ薬物濃度を測定する。

実施例 2

経皮吸収促進剤として、ラウリル- α -D-グルコピラノシドおよびラウリル- β -D-グルコピラノシドの混合物を用いたこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 3

経皮吸収促進剤として、n-オクチル- β -D-グルコピラノシド 3 重量部を用いたこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 4

経皮吸収促進剤として、n-ヘプチル- β -D-チオグルコピラノシド 3 重量部を用いたこと以外

は実施例 1 と同様である。

比較例 1

経皮吸収促進剤を添加しないこと以外は実施例 1 と同様である。

表 1

	in vitro 薬物透過率 (%)
実施例 1	16.1
実施例 2	17.2
実施例 3	25.0
実施例 4	21.0
比較例 1	2.8

表 2

	インドメタシン血中濃度 (ng/ml)				
	1 時間	3 時間	6 時間	9 時間	24 時間
実施例 1	85	179	201	214	257
実施例 2	89	184	215	230	270
実施例 3	109	201	238	265	287
実施例 4	97	189	218	239	279
比較例 1	42	68	82	85	81

実施例 5

(A) 軟膏の調製：マクロゴール 4000 60 重量部およびマクロゴール 1500 40 重量部の混合物にニフェジピン（薬物）10 重量部、n-ブチル- α -D-グルコピラノシドおよび n-ブチル- β -D-グルコピラノシドの混合物 10 重量部を添加し、80℃にて充分に混合して軟膏を得た。

(B) 軟膏の性能評価：本実施例 (A) 項で得られた軟膏 40mg をポリエチレンフィルム (20mm ϕ) に均一に塗布した。この軟膏塗布フィルムをヌードマウスの摘出表皮に貼付し、実施例 1 (B) 項に準じて in vitro 薬物透過性試験を行った。

次に、本実施例 (A) 項で得られた軟膏 500mg を家兎（雄）の脱毛した背部の皮膚表面 (40cm²) に塗布し、経時的に採血して血液中の薬物濃度をガスクロマトグラフィー (ECD) により測定した。上記各試験においてはニフェジピンの分解を阻止するため、その操作を遮光下で行った。それぞれの試験結果を表 3 および表 4 に示す。後述の実施例 6～7 および比較例 2 の結果もあわせて表 3 およ

び表 4 に示す。

実施例 6

経皮吸収促進剤として、n-オクチル- β -D-チオグルコピラノシド 6 重量部を用いたこと以外は実施例 5 と同様である。

実施例 7

経皮吸収促進剤として、ステアリル- α -D-グルコピラノシドおよびステアリル- β -D-グルコピラノシドの混合物 10 重量部を用いたこと以外は実施例 5 と同様である。

比較例 2

経皮吸収促進剤を添加しないこと以外は実施例 2 と同様である。

表 3

	in vitro 薬物透過率 (%)
実施例 5	4.3
実施例 6	5.4
実施例 7	3.7
比較例 2	0.15

表4

	ニフエジニ血中濃度 (ng/ml)									
	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	24時間		
実施例5	142	187	204	252	237	212	182	142		
実施例6	152	195	214	265	240	217	191	150		
実施例7	113	125	189	238	211	195	167	127		
比較例2	13	24	27	32	27	25	20	15		

グルコピラノシドを0.4w/v%の割合で用いたこと
以外は実施例8と同様である。

比較例3

吸収促進剤を含有しないこと以外は実施例8と
同様である。

表5

	グルコース血中濃度 (%)				
	0.5時間	1時間	2時間	3時間	4時間
実施例8	73	47	28	25	30
実施例9	70	45	24	23	25
実施例10	71	42	27	25	24
比較例3	100	108	94	96	98

表5から、実施例8～10においては、血糖値の
低下が認められ、これはインシュリンが効果的に
経粘膜吸収される結果であると考えられる。

(発明の効果)

このように、特定のタイプのグルコシドを経皮
吸収促進剤として含有する本発明の経皮吸収剤は、
薬物の経皮吸収性に極めて優れる。そのため、

実施例8

(A) 液剤の調製：インシュリンを20U/mlの割合
で、そしてラウリル-β-D-チオグルコピラノ
シド（経皮吸収促進剤）を0.5w/v%の割合で0.01N
リン酸緩衝液に溶解させて液剤を調製した。

(B) 液剤の性能評価：本実施例(A)項で得られ
た液剤0.2mlをHIRAIらの方法(International
Journal of Pharmaceutics, 7 317~325 (1981))
に従って、ラット(体重250g;試験前に20時間
絶食させる)の鼻粘膜に投与した。ラット血中の
グルコースの濃度の変化(液剤投与時のグルコ
ース濃度を100%とする)を表5に示す。後述の実
施例9～10および比較例3の結果もあわせて表5
に示す。

実施例9

経皮吸収促進剤としてn-オクチル-β-D-
グルコピラノシドを0.4w/v%の割合で用いたこと
以外は実施例8と同様である。

実施例10

経皮吸収促進剤としてn-ヘプチル-β-D-

必要な薬理効果を得るために従来のように大量の
薬物を製剤中に含有させる必要がない。用いられ
る吸収促進剤は皮膚や粘膜に対する刺激性がない
ため、長時間貼付してもかぶれが生じない。生体
に対しても無毒である。薬物を変質させることも
ない。さらに、吸収促進剤が原因となって薬物が
析出したり、テープ製剤の粘着物性が低下するこ
ともない。このような製剤では、種々の薬物を経
皮吸収させることができる。そのため、含有され
る薬物の種類により各種の医療用に利用されうる。

以 上

出願人 積水化学工業株式会社
代表者 廣 田 肇